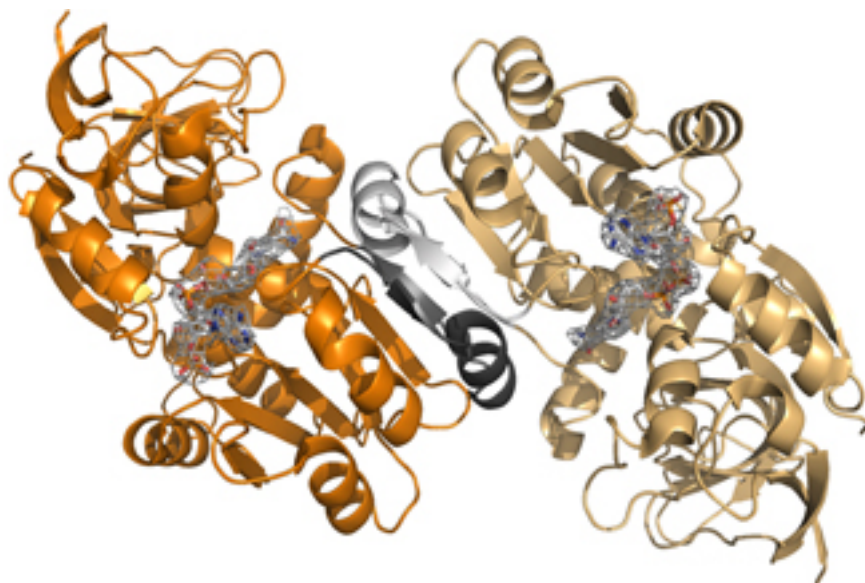


El "guardià del genoma" i la proteïna PIG3

10/2009 - Medicina i Salut.

La proteïna supressora de tumors p53, anomenada "guardià del genoma", regula l'expressió d'un gran nombre de gens, entre ells el gen PIG3, que participen en l'aturada de la divisió cel·lular, en la reparació del DNA i en l'apoptosi o mort cel·lular programada. La proteïna expressada per aquest gen, també anomenada PIG3, era poc coneguda i, des del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, s'ha caracteritzat la seva funció enzimàtica. Una de les dues activitats enzimàtiques identificades és la quinona reductasa responsable de la generació de peròxid d'hidrogen, la qual cosa induïx la mort cel·lular. Aquests processos estan implicats en l'origen de múltiples malalties, com el càncer, immunodeficiències o malalties degeneratives.



Estructura de la proteïna PIG3. La proteïna consisteix en dues subunitats idèntiques, representades en dues tonalitats de color. Els llocs d'unió entre subunitats estan destacats en color gris. La molècula del cofactor de NADP^+ , representada amb el mapa de difracció, es col·loca en una esclatxa que separa els dos dominis que conformen cada subunitat.

La proteïna supressora de tumors p53, també anomenada "guardià del genoma", juga un paper clau en el control del cicle cel·lular. Una prova de la importància de p53 és que al voltant del 50 % dels tumors cancerosos presenta mutacions en aquesta proteïna. La p53 regula l'expressió d'un gran nombre de gens, entre ells el gen PIG3, que participen en l'aturada de la divisió cel·lular, en la reparació del DNA i en l'apoptosi o mort cel·lular programada. La rellevància de PIG3 en l'apoptosi s'ha demostrat pel fet que mutants de p53 que no poden induir l'apoptosi, tampoc poden induir l'expressió d'aquest gen.

Malgrat l'interès de PIG3, la proteïna expressada per aquest gen, anomenada també PIG3, era poc coneguda i, en un treball publicat recentment a The Journal of Biological Chemistry, hem caracteritzat la seva estructura, hem demostrat la seva funció enzimàtica i hem proposat mecanismes que expliquen la participació de la proteïna en el procés de l'apoptosi. Així, a PIG3, hem identificat dues activitats enzimàtiques: diamida reductasa i quinona reductasa. Aquesta última genera peròxid d'hidrogen i, en conseqüència, PIG3 podria funcionar com a proteïna prooxidant, incrementant l'estrès oxidatiu i induint així la mort cel·lular. La resolució de l'estructura tridimensional ha permès identificar els aminoàcids que conformen el centre actiu de l'enzim. Estudis de mutagènesi dirigida suggereixen que l'activitat quinona reductasa és catalitzada sobretot pels efectes de proximitat i orientació promoguts per l'enzim. Estudis en models cel·lulars indiquen que l'activitat enzimàtica de PIG3 és imprescindible per a la seva acció com a prooxidant i, presumiblement, en l'apoptosi.

Tant la insuficient apoptosi com la mort cel·lular accelerada són l'origen de múltiples malalties (càncer, immunodeficiències o malalties degeneratives, entre altres). La informació funcional i estructural aportada pel present treball pot permetre el disseny d'inhibidors de PIG3 per al control farmacològic de la mort cel·lular.

Xavier Parès

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

"Three-dimensional structure and enzymatic function of proapoptotic human p53-inducible quinone oxidoreductase PIG3". Porté S, Valencia E, Yakovtseva EA, Borràs E, Shafqat N, Debreczeny JE, Pike AC, Oppermann U, Farrés J, Fita I, Parés X. J. Biol. Chem. 284, 17194-17205, 2009.

